

# ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

А. В. Зайченко<sup>1</sup>, О. Я. Мищенко<sup>2</sup>, Х. Ш. Шарифов<sup>3</sup>, Е. Ю. Кошечкина<sup>2</sup>, Е. Л. Халеева<sup>2</sup>

## ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА ИЗ ЛИСТЬЕВ ПЕРСИКА ОБЫКНОВЕННОГО НА СОСТОЯНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ИММОБИЛИЗАЦИОННОМ СТРЕССЕ

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца,  
г. Киев, Украина

<sup>2</sup>Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

<sup>3</sup>Таджикский национальный университет, г. Душанбе, Республика Таджикистан

*Данная статья посвящена изучению влияния экстракта из листьев персика обыкновенного на состояние иммунологической реактивности крыс при длительном иммобилизационном стрессе. Актуальность данного исследования обоснована ведущим значением стресса как этиологического фактора в развитии многих заболеваний. Модель хронического стресса воспроизводили на рамбредных крысах-самцах путем иммобилизации животных в тесных пеналах по 4 часа ежедневно. Состояния неспецифической резистентности животных оценивали на 6 и 18 сутки стрессового воздействия по показателям лейкограммы и фагоцитарной активности полиморфноядерных лейкоцитов. Проведенные исследования подтвердили данные литературы о том, что длительная иммобилизация приводит к значительным изменениям морфологического состава крови и иммунологической реактивности животных. В условиях иммобилизационного стресса экстракт листьев персика оказывает адаптогенное действие, о чем свидетельствует нормализация состава крови, восстановление неспецифических иммунологических реакций до физиологического уровня и, как следствие, снижение степени эндогенной интоксикации организма.*

**Ключевые слова:** иммобилизационный стресс, иммунологическая реактивность, экстракт из листьев персика обыкновенного.

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время проблема стресса остается одной из наиболее актуальных медико-фармакологических и социальных проблем. Под влиянием различных экстремальных факторов (травма, шок, гипоксия, эндо- и экзогенная интоксикация) в организме человека развиваются системные изменения неспецифического (стрессовый) и специфического (зависящий от природы воздействия) характера [1]. В ответ на действие стресса при развитии адекватных метаболических и морфофункциональных изменений в организме повышается его неспецифическая и специфическая резистентность. Происходит его адаптация. Интенсивное или неадекватно длительное воздействие повреждающих факторов приводит к развитию неадекватной стресс-реакции, которая может вызывать тканевые и органые повреждения. В

настоящее время в развитии многих заболеваний стресс рассматривается как главный этиологический фактор [2, 3].

Показано, что активизация коры надпочечников, важнейшего эффектора стрессовых реакций, сопровождается многочисленными изменениями в составе крови. Под действием глюкокортикоидных гормонов изменяется миелопоэз, миграция зрелых лейкоцитов из костного мозга в кровоток, их адгезия к эндотелию, миграция из сосудистого русла с последующей лейкоцитарной инфильтрацией паренхиматозных органов [4]. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали, что эти изменения могут служить индикаторами интенсивности и выраженности влияния различных стрессовых факторов на состояние организма как животных, так и человека [5–10].

Целью данного исследования стало изучение влияния экстракта из листьев пер-

сика обыкновенного (ЭЛП) на состояние неспецифической иммунологической резистентности крыс при хроническом им- мобилизационном стрессе.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Все манипуляции с животными проводили в соответствии с директивой Европейского Союза 2010/10/63 EU по защите животных, используемых для научных целей [11].

Модель хронического стресса воспроизводили путем ежедневной четырех- часовой иммобилизации крыс в тесных пеналах в течение 18 суток [2, 12]. Для исключения влияния колебаний гормонального фона исследования проводили на рамбредных крысах-самцах с массой тела 180–200 г. Все животные были распределены на 4 группы по 6 особей в каждой. Первая группа – интактный контроль; 2 группа – животные контрольной патологии (КП). Животным третьей группы внутрижелудочно вводили ЭЛП в среднеэффективной дозе 100 мг/кг, которая была установлена ранее [13]. Животным четвертой группы внутрижелудочно вводили препарат сравнения (ПС) – сироп «Иммуно-тон» (производства АО «Галич- фарм», Украина) в дозе 15 мл/кг. Дозу ПС для крыс пересчитывали с суточной дозы для человека с учетом коэффициентов видовой чувствительности [14]. Исследуемые средства вводили профилактически за 5 суток до начала опыта и ежедневно за 40 минут до экспозиции стресса. Животные из группы КП получали воду очищенную в объеме, эквивалентном объему ЭЛП. Группа интактных животных стрессовому воздействию не подвергалась и ничего не получала.

Для оценки состояния неспецифической резистентности животных на фоне стресса определяли лейкограмму, количество лейкоцитов в крови [15] и фагоцитарную активность полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ). В качестве объекта фагоцитоза использовали дрожжи. Все показатели изучали на 6-е и 18-е сутки стрессового воздействия. Для оценки выраженности фагоцитарной активности ПЯЛ рассчитывали индекс фагоцитоза (ИФ) – процент активных фагоцитировавших клеток, среднее количество дрожжей, поглощенных одним ПЯЛ (ФЧ – фагоцитарное чис-

ло). На основе лейкограммы рассчитывали лейкоцитарные индексы [7–10]. Забор крови для исследования проводили через 1 час после иммобилизации стресса у животных.

Полученные экспериментальные данные обрабатывали методами вариационной статистики. Сравнение двух выборок относительных переменных проводили по методу однофакторного дисперсионного анализа (или критерия Крускала-Уоллиса для данных, не подлежащих нормальному закону распределения). Статистические различия между экспериментальными данными разных групп определяли по критериям Ньюмена-Кейлса или Манна-Уитни в зависимости от характера распределения. Различия между группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для проведения статистических расчетов применяли стандартный пакет статистических программ «Statistica, v. 6,0» [16].

### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Как известно, центральное место в защите организма от инфекции занимает фагоцитоз. Вместе с тем, это универсальный эффектор гомеостаза, реагирующий на многочисленные сигналы о дестабилизации внутренней среды организма [17]. Как показали наши исследования, на фоне стресса снижалась как фагоцитарная активность, так и поглотительная функция ПЯЛ. С увеличением длительности стрессового воздействия эти нарушения усугублялись: если на 6-й день эксперимента активность фагоцитоза снижалась незначительно, то на 18-й день эти изменения были уже статистически значимыми (таблица 1).

Под влиянием ЭЛП показатели ИФ и ФЧ были на уровне интактного контроля, что свидетельствует о нормализации фагоцитарной функции ПЯЛ. Следует отметить, что в отличие от ПС, сиропа «Иммуно-тон», действие экстракта началось значительно раньше. Уже на 6-е сутки у животных на фоне стресса восстанавливались как активность фагоцитоза ПЯЛ, так и поглотительная функция. Кроме того, по способности восстанавливать поглотительную функцию ПЯЛ (ФЧ) ЭЛП статистически значимо превосходил сироп «Иммуно-тон» (таблица 1).

Таблица 1. – Влияние экстракта листьев персика на динамику фагоцитарной активности полиморфноядерных лейкоцитов крови крыс при хроническом иммобилизационном стрессе, n=6,  $M (M_{min} \div M_{max})$ 

Группы животных	Срок наблюдения, сутки	Индекс фагоцитоза	Фагоцитарное число
Интактный контроль	6	77,0 (69,0 ÷ 89,0)	1,93 (1,65 ÷ 2,18)
	18	84,3 (79,0 ÷ 90,0)	2,0 (1,78 ÷ 2,34)
Контрольная патология	6	72,83 (62,0 ÷ 78,0)	1,15 (1,04 ÷ 1,21) *
	18	68,8 (53,0 ÷ 77,0) *	1,11 (1,04 ÷ 1,16) *
Экстракт листьев персика, 100 мг/кг	6	78,7 (64,0 ÷ 88,0) **	1,92 (1,51 ÷ 2,86) **
	18	85,7 (80,0 ÷ 90,0) **	1,95 (1,35 ÷ 2,26) **/#
Иммуно-тон, 15 мл/кг	6	77,0 (72,0 ÷ 83,0)	1,83 (1,29 ÷ 2,64) **
	18	88,5 (87,0 ÷ 90,0) **	1,57 (1,44 ÷ 1,83) **

Примечания: \* – отличия статистически значимы по отношению к интактному контролю,  $p < 0,05$ ; \*\* – отличия статистически значимы по отношению к контрольной патологии,  $p < 0,05$ ; # – отличия статистически значимы по отношению к препарату «Иммуно-тон»,  $p < 0,05$ ; n – количество животных в группе.

Как отмечалось выше, усиленная выработка глюкокортикоидов при длительном стрессе вызывает значительные изменения в составе крови. Длительная иммобилизация приводила к повышению количества лейкоцитов (на 48 % на 6-й день и на 42 % на 18-й день иммобилизации) и на 52 % и 64 % – нейтрофилов соответственно. Анализ данных лейкограммы показал, что на фоне хронического стресса происходит угнетение пролиферации нейтрофилов, что выражается в увеличении процентной

доли палочкоядерных нейтрофилов (таблица 2). В то же время снижалось процентное содержание лимфоцитов на 7 % и 11 % соответственно на 6-е и 18-е сутки эксперимента (таблица 2). Данные изменения выходили за пределы физиологической нормы, что, по данным ряда авторов, свидетельствует о развитии стресса [5, 10].

Для оценки выраженности нарушения гомеостаза и состояния уровня иммунологической реактивности животных рассчитывали лейкоцитарные индексы, которые

Таблица 2. – Влияние экстракта листьев персика на динамику показателей лейкограммы крыс при хроническом иммобилизационном стрессе, n=6,  $M (M_{min} \div M_{max})$ 

Показатели	Срок наблюдения, сутки	Группы животных			
		Интактный контроль	Контрольная патология	Экстракт листьев персика, 100 мг/кг	Иммуно-тон, 15 мл/кг
Лейкоциты, $10^9$ г/л	6	11,2 (9,5; 12,3)	16,6 (14,7; 19,5)*	15,3 (12,7; 18,5)*	15,2 (13,7; 16,2)*
	18	13,9 (11,5; 16,25)	19,75 (17; 22,5)*	17,2 (16,25; 18,75)*/**	18,2 (16,25; 0,50)*
Нейтрофилы палочкоядерные, %	6	0,7 (0 ÷ 1)	4,8 (2 ÷ 7)*	1,3 (1 ÷ 2)**/#	0,3 (0 ÷ 1)**
	18	0,50 (0 ÷ 1)	7,2 (4 ÷ 10)*	0,3 (0 ÷ 1)**	0,7 (0 ÷ 2)**
Нейтрофилы сегментоядерные, %	6	13,2 (11 ÷ 16)	15,0 (12 ÷ 17)	14,7 (10 ÷ 20)	18,5 (15 ÷ 20) **/**
	18	13,7 (9 ÷ 21)	15,5 (11 ÷ 23)	12,33 (8 ÷ 15)#	16,0 (13 ÷ 18) **
Эозинофилы, %	6	1,50 (1 ÷ 3)	1,50 (1 ÷ 3)	2,0 (1 ÷ 4)	1,8 (1 ÷ 3)
	18	2,00 (1 ÷ 4)	1,67 (1 ÷ 3)	1,33 (1 ÷ 2)	1,50 (1 ÷ 2)
Моноциты, %	6	2,8 (1 ÷ 4)	3,3 (2 ÷ 5)	3,8 (2 ÷ 5)	3,3 (2 ÷ 5)
	18	2,00 (1 ÷ 3)	2,7 (1 ÷ 4)	3,2 (2 ÷ 4)*	2,7 (2 ÷ 4)
Лимфоциты, %	6	81,8 (78 ÷ 86)	74,7 (70; 79)*	78,2 (74 ÷ 82)	76,0 (72 ÷ 81)*
	18	81,8 (73 ÷ 87)	72,7 (65 ÷ 81)*	82,83 (80 ÷ 85)**/#	79,17 (77 ÷ 81)**/**

Примечания: \* – отличия статистически значимы по отношению к интактному контролю,  $p < 0,05$ ; \*\* – отличия статистически значимы по отношению к контрольной патологии,  $p < 0,05$ ; # – отличия статистически значимы по отношению к препарату «Иммуно-тон»,  $p < 0,05$ ; n – количество животных в группе.

позволяют косвенно оценить эффекторные механизмы иммунной системы и процесс формирования неспецифических адаптационных реакций [7–10].

В соответствии с полученными данными, на фоне хронического стресса развивался синдром эндогенной интоксикации, о чем свидетельствовало увеличение в крови животных из группы контрольной патологии уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в 2,8 раза, повышение лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) в 1,6 и 1,8 раза и снижение лейкоцитарного индекса (ЛИ) почти в два раза соответственно на 6-е и 18-е сутки по сравнению с показателями интактных животных (таблица 3).

Индекс Кребса (ИК) представляет собой отношение общего количества (%) нейтрофилов к лимфоцитам. Увеличение ИК на фоне хронической иммобилизации (группа контрольной патологии) указывало на угнетение активности фагоцитарных реакций и усиление роли факторов специфического иммунитета в поддержании общей реактивности организма (таблица 3).

Ядерный индекс (ЯИ) отражает отношение общего количества (%) моноцитов и палочкоядерных нейтрофилов к уровню сегментоядерных нейтрофилов и характеризует скорость регенерации нейтрофилов и моноцитов, а также продолжительность их циркуляции в кровяном русле. В условиях стресса наблюдалось увеличение ЯИ в 3 раза по сравнению с показателями интактного контроля на 6-е и 18-е сутки эксперимента (таблица 3).

Лейкоцитарный индекс (ЛИ) – это отношение количества (%) лимфоцитов к сумме палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов и отражает соотношение процессов гуморального и клеточного звеньев иммунной системы. Статистически значимое снижение величины ЛИ почти в два раза у животных из группы контрольной патологии по сравнению с интактными значениями (таблица 3) указывает на активацию клеточного звена иммунитета при длительном стрессе.

Индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ) показывает баланс между лимфоцитами и моноцитами и отражает взаимоотношение афекторного и эффекторного звеньев иммунологического процесса. Величина ИСЛМ в нашем экс-

перименте статистически значимо не изменялась, хотя наблюдалась тенденция к снижению этого показателя (таблица 3).

Индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК) показывает отношение суммы эозинофилов, базофилов и нейтрофилов (палочкоядерных и сегментоядерных) к сумме моноцитов и лимфоцитов (%) и характеризует соотношение гранулоцитов и агранулоцитов. Уровень ИСЛК в группе животных КП превышал показатели в ИК в 1,5–1,65 раза на 6-й и 18-й дни эксперимента за счёт увеличения процентной доли гранулоцитов. Это согласуется с динамикой других показателей и свидетельствует о нарушении иммунологической реактивности организма крыс, подвергавшихся длительному стрессу (таблицы 2, 3).

Таким образом, на фоне длительной 18-дневной иммобилизации крыс развивался синдром эндогенной интоксикации, наблюдались существенные сдвиги в морфологическом составе крови. Под влиянием глюкокортикоидов и медиаторов острого воспаления наблюдалось угнетение пролиферации нейтрофилов, что выражалось в увеличении процентной доли палочкоядерных нейтрофилов, снижении количества лимфоцитов и увеличении лейкоцитов. Результаты расчета лейкоцитарных индексов косвенно свидетельствуют о нарушении иммунологической реактивности организма животных, что выражалось в угнетении активности фагоцитарных реакций, снижении скорости регенерации нейтрофилов и моноцитов. Вместе с тем, для повышения общей реактивности организма усиливалась активность факторов специфического иммунитета.

Введение ЭЛП в дозе 100 мг/кг в профилактическом режиме значительно снижало негативное воздействие длительной иммобилизации на организм крыс. Под влиянием ЭЛП уровень ЦИК статистически значимо снижался по отношению к КП. Аналогичной была и динамика лейкоцитов, количество которых было ниже, чем в группе КП, но не достигало уровня интактных животных (таблица 2). Показатели лейкограммы и величины лейкоцитарных индексов также были в пределах физиологической нормы и не отличались статистически значимо от показателей в группе интактного контроля (таблица 3).

Таблица 3. – Влияние экстракта листьев персика на динамику гематологических индексов и циркулирующие иммунные комплексы крови крыс при хроническом иммобилизационном стрессе,  $n = 6$ ,  $M \pm m$ ,  $M(M_{min} \div M_{max})$ 

Показатели	Срок наблюдения, сутки	Группы животных			
		Интактный контроль	Контрольная патология	Экстракт листьев персика, 100 мг/кг	Иммуно-тон, 15 мл/кг
Циркулирующие иммунные комплексы, условные единицы	18	$0,010 \pm 0,003$	$0,028 \pm 0,004^*$	$0,016 \pm 0,002^{**}$	$0,017 \pm 0,003^{**}$
Лейкоцитарный индекс интоксикации, условные единицы	6	$0,16 (0,14; 0,20)$	$0,25 (0,22; 0,30)^*$	$0,20 (0,12; 0,26)$	$0,23 (0,18; 0,27)^*$
	18	$0,17 (0,11; 0,27)$	$0,30 (0,19; 0,43)^*$	$0,15 (0,10; 0,18)^{**\#}$	$0,20 (0,16; 0,22)^{**}$
Лейкоцитарный индекс, условные единицы	6	$6,0 (4,6; 7,2)$	$3,8 (3,1; 4,4)^*$	$5,2 (3,2; 7,3)$	$4,1 (3,4; 5,4)^{**}$
	18	$6,2 (3,5; 8,7)$	$3,4 (2,2; 5,1)^*$	$6,7 (5,3; 9,4)^{**\#}$	$4,8 (4,3; 5,8)$
Индекс Кребса, условные единицы	6	$0,17 (0,14; 0,22)$	$0,23 (0,23; 0,32)^*$	$0,21 (0,14; 0,28)$	$0,25 (0,18; 0,29)^*$
	18	$0,18 (0,12; 0,29)$	$0,32 (0,20; 0,46)^*$	$0,15 (0,11; 0,19)^{**\#}$	$0,21 (0,17; 0,23)^{**}$
Индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов, условные единицы	6	$36,8 (20,0; 86,0)$	$25,7 (14,2; 39,5)$	$23,0 (15,4; 40,5)^*$	$24,8 (14,4; 38,0)^*$
	18	$45,7 (27,3; 85)$	$34,9 (17,0; 85,0)$	$27,6 (20,5; 42,0)$	$32,0 (19,2; 40,5)$
Индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов, условные единицы	6	$66,5 (26,0; 86,0)$	$60,1 (24,7; 79,0)$	$48,8 (20,0; 82,0)$	$53,1 (25,0; 81,0)$
	18	$56,3 (18,2; 87,0)$	$53,2 (25,0; 81,0)$	$68,7 (42,0; 84,0)^{\#}$	$59,1 (40,0; 79,0)$
Ядерный индекс, условные единицы	6	$0,27 (0,1; 0,4)$	$0,55 (0,3; 0,75)^*$	$0,39 (0,2; 0,6)^{**}$	$0,19 (0,1; 0,3)^{**}$
	18	$0,20 (0,1; 0,3)$	$0,68 (0,3; 1,1)^*$	$0,31 (0,2; 0,6)^{**}$	$0,21 (0,1; 0,25)^{**}$
Индекс сдвига лейкоцитов крови, условные единицы	6	$0,18 (0,15; 0,25)$	$0,27 (0,23; 0,32)^*$	$0,22 (0,15; 0,30)$	$0,26 (0,19; 0,30)^*$
	18	$0,20 (0,12; 0,33)$	$0,33 (0,20; 0,47)^*$	$0,16 (0,12; 0,19)^{**\#}$	$0,22 (0,19; 0,24)^{**}$

Примечания: \* – отличия статистически значимы по отношению к интактному контролю,  $p < 0,05$ ; \*\* – отличия статистически значимы по отношению к контрольной патологии,  $p < 0,05$ ; # – отличия статистически значимы по отношению к препарату «Иммуно-тон»,  $p < 0,05$ ; n – количество животных в группе.

Следует отметить, что эффективность ЭЛП проявлялась на более ранних этапах развития стресса, чем у сиропа «Иммуно-тон», а по целому ряду показателей экстракт из листьев персика статистически значимо превосходил ПС, а именно: способности восстанавливать поглотительную функцию ПЯЛ (по показателю ФЧ) и лейкограмму крови (по количеству нейтрофилов и лимфоцитов), что в свою очередь отразилось на величинах лейкоцитарных индексов (ЛИИ, ЛИ, ИК, ИСКЛ).

Таким образом, динамика исследуемых показателей свидетельствует о способности ЭЛП повышать неспецифическую сопротивляемость организма в ответ на длительный иммобилизационный стресс.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Длительная иммобилизация приводит к значительным изменениям в морфологическом составе крови и иммунологической реактивности животных: угнетаются клеточные и активируются гуморальные реакции иммунитета, снижается фагоцитарная активность ПЯЛ, развивается состояние эндогенной интоксикации.

2. Профилактическое введение ЭЛП оказывает адаптогенное действие в условиях иммобилизационного стресса, что выражается в нормализации состава крови, восстановлении неспецифических и специфических иммунологических реакций до физиологического уровня и снижении степени эндогенной интоксикации организма.

3. По ряду показателей эффективность ЭЛП превосходит препарат сравнения – сироп «Иммуно-тон».

### SUMMARY

G. Zaychenko, O. Mishchenko, Ch. Sharifov,  
O. Koshova, O. Khalieieva  
EFFECT OF ORDINARY PEACH LEAVES  
EXTRACT ON THE IMMUNOLOGICAL  
REACTIVITY OF RATS UNDER  
CHRONIC IMMOBILIZATION STRESS

This article is devoted to studying the effect of the peach leaves extract on the immunological reactivity of rats under prolonged immobilization stress. The relevance of this study is based on the importance of

stress, as an etiological factor, in the development of many diseases. The model of chronic stress was reproduced on the ram-bred male rats by immobilizing animals in close boxes during 4 hours daily. The states of non-specific resistance of animals were assessed on the 6th and 18th day of stress exposure by the indicators of leukogram and polymorphonuclear leukocytes phagocytic activity. The studies conducted confirmed the literature data that long-term immobilization leads to significant changes in the blood morphological composition and the immunological reactivity of animals. Under immobilization stress conditions the peach leaves extract has an adaptogenic effect, as evidenced by the normalization of the blood composition, the restoration of nonspecific immunological reactions up to a physiological level and, as a result, the decrease in the degree of endogenous intoxication of the organism.

Keywords: immobilization stress, immunological reactivity, the ordinary peach leaves extract.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Селье, Г. Очерки об адаптационном синдроме / Г. Селье. – М.: Медгиз, 1960. – 253 с.

2. Киричек, Л. Т. Лекарственный антистресс в эксперименте: Монография / Л. Т. Киричек, А. В. Перепелица, Р. О. Кальчук. – Х.: ИПП «Контраст», 2015. – 104 с.

3. Мещанинов, В. Н. Влияние нейромедиаторов на перекисное окисление липидов при иммобилизационном стресс-воздействии у крыс разного возраста / В. Н. Мещанинов, Д. Л. Щербаков // Казанский медицинский журнал. – 2015. – № 5. – С. 843–849.

4. Влияние триамцинолона ацетонида на распределение лейкоцитов в системе крови, мононуклеарную инфильтрацию печени и иммунореактивность при стрессовой сенсibilизации к гипоксии у крыс / И. А. Волчегорский [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2005. – Том 68. – № 1. – С. 61–66.

5. Сотникова, Е. Д. Изменения в системе крови при стрессе / Е. Д. Сотникова // Вестник РУДН, серия Агрономия и животноводство. – 2009. – № 1. – С. 50–55.

6. Возможности использования новых интегральных показателей перифериче-

ской крови человека / В. С. Тихончук [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 1992. – № 3. – С. 27–31.

7. Интегральные гематологические показатели лейкоцитарной формулы как критерий оценки тяжести течения ожоговой болезни, её осложнений и эффективности проводимого лечения / В. К. Гринь [и др.] // Комбустиология. – 2006. – № 27. – С. 29–30

8. Дерхо, М. А. Интегральные индексы интоксикации как критерий оценки уровня эндогенной интоксикации при бабезиозе / М. А. Дерхо, Е. С. Самойлова // Учёные записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2011. – Т. 207. – С. 170–177.

9. Возможности использования новых интегральных показателей периферической крови человека / В. С. Тихончук [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 1992. – № 3. – С. 27–31.

10. Карабанов, Г. Н. Использование лейкоцитарной формулы крови для оценки тяжести интоксикации / Г. Н. Карабанов // Вестник хирургии. – 1989. – № 4. – С. 146–149.

11. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes // Official Journal of the European Union. – 2010. – L276. – P. 33–79.

12. Дев'яткіна, Т. О. Доклінічне дослідження стреспротективної дії фармакологічних засобів / Т. О. Дев'яткіна, О. М. Важнича, Р. В. Луценко // Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за

ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – С. 457–470.

13. Скрининговое фармакологическое изучение густого экстракта из листьев персика обыкновенного / Х. Ш. Шарифов [и др.] // Вестник Таджикского национального университета. – 2013. – № 1/3 (110). – С. 112–115.

14. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей редакцией чл.-кор. РАМН, проф. Н.У. Хабриева. – 2-е изд. перераб. и доп. – М.: ОАО «Изд-во «Медицина», 2005. – С. 41–54.

15. Лабораторные исследования в клинике / Под ред. В. В. Меншикова – М.: Медицина, 1987. – 365 с.

16. Халафян, А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных: учебник / А. А. Халафян. – 3-е изд. – М.: ООО «Бином-Пресс», 2007. – 512 с.

17. Коваленко, Л. А. Интегральные гематологические индексы и иммунологические показатели при острых отравлениях у детей / Л. А. Коваленко, Г. Н. Суходолова // Общая реаниматология. – 2013;9(5):24. DOI:10.15360/1813-9779-2013-5-24.

**Адрес для корреспонденции:**

61002, Украина,

г. Харьков, ул. Куликовская 12,

Национальный фармацевтический университет,

Центральная научно-исследовательская

лаборатория,

тел.: (057)706-23-12,

e-mail: elenko926734@gmail.com,

Кошевая Е. Ю.

Поступила 02.04.2019 г.